

Higenamín ako zakázaný beta-2 agonista

Beta-2 agonisty

Všetky selektívne aj neselektívne beta-2 agonisty vrátane všetkých optických izomérov sú v športe trvalo zakázané. Pre schopnosť rozšíriť dýchacie cesty sa liečivá tejto skupiny terapeuticky používajú pri liečbe astmy. Vo vysokých dávkach stimulujú proteosyntézu (anabolický účinok) a súčasne podporujú spaľovanie tukov. Práve to je hlavný dôvod, prečo ich športovci zneužívajú ako alternatívu anabolických steroidov. V niektorých krajinách sa beta-2 agonisty (napr. klenbuterol - na Zozname zakázaných látok zaradený do skupiny anabolických steroidov, no štrukturálne patrí do skupiny beta-2 agonistov) používajú ilegálne ako podpora rastu pri výkrme zvierat. Konzumácia takto kontaminovaného mäsa môže mať za následok nepriaznivý analytický nález.

Počas posledných rokov sa na Zozname zakázaných látok upravili niektoré pravidlá týkajúce sa užívania beta-2 agonistov. Povolené je inhalačné užitie salbutamolu, salmeterolu a formoterolu na terapiu astmy za predpokladu, že nebude prekročená ich stanovená prahová hodnota. Prítomnosť týchto liečiv v moči v koncentrácii vyššej ako určuje norma sa nepovažuje za terapeutické použitie, ale za nepriaznivý analytický nález, pokiaľ športovec nepreukáže kontrolovanou farmakokinetickou štúdiou, že abnormálny výsledok bol spôsobený inhalačným použitím terapeutickú dávku do maximálneho povoleného množstva.

V prípadoch, keď športovec musí užívať na liečbu astmy iné beta-2 agonisty, je potrebné udelenie terapeutickú výnimky (TUE), ktorú športovec žiada prostredníctvom formulára žiadosti o TUE dostupného v systéme „Anti-Doping Administration & Management System“ (ADAMS) www.wada-ama.org/ADAMS.

Ak je pri analýze vzorky športovca detegované akékoľvek (aj podprahové) množstvo látok, ktoré podliehajú prahovej hodnote v spojení s diuretikom alebo maskovacou látkou, považuje sa to za nepriaznivý analytický nález, pokiaľ športovec nemá schválenú terapeutickú výnimku pre túto látku, okrem terapeutickú výnimky udelené pre dané diuretikum alebo maskovaciu látku.

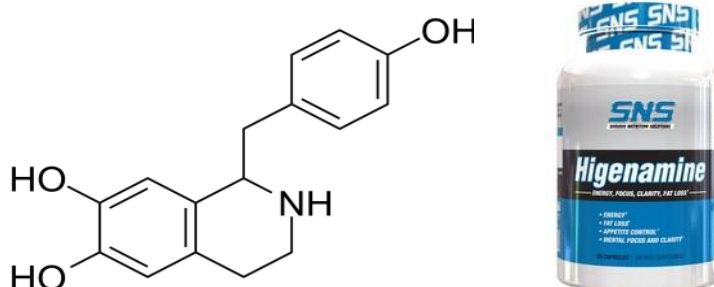
S.3 Beta-2 Agonists	Occurrences	% within drug class
terbutaline	87	53%
higenamine	42	26%
vilanterol	13	8%
salbutamol	13	8%
fenoterol	7	4%
tulobuterol	2	1%
	TOTAL*	164

Za rok 2018 boli beta-2 agonisty detegované vo vzorkách športovcov 164-krát, čo predstavuje 4 % všetkých nepriaznivých analytických nálezov.

O mechanizme účinku beta-2 agonistov, ich rozdelení, vedľajších účinkoch i športoch, v ktorých sa najviac zneužívajú si môžete prečítať tu: https://www.antidoping.sk/data/files/432_s3-beta-2-agonisty.pdf

Higenamín

Higenamín, tiež známy ako norcoclaurín je prírodne sa vyskytujúcou zlúčeninou nachádzajúcou sa v mnohých ázijských rastlinách, vrátane semien *Nelumbo Nucifera*, koreňa *Aconitum Carmichaelii* a ovocia *Nandina Domestica* ktoré sa bežne používajú v kuchyni v Číne a ďalších krajinách východnej Ázie.



Štruktúrny vzorec higenamínu a doplnok výživy s jeho obsahom.

Výskum naznačuje, že higenamín má zmiešanú aktivitu na beta-adrenergických receptoroch, čo znamená, že sa môže viazať na beta-1 aj beta-2 receptory, a tým pôsobiť ako všeobecný stimulant. Aktiváciou beta-2 adrenergických receptorov, ktoré sú zodpovedné za relaxáciu hladkého svalstva bronchov môže rozšíriť dýchacie cesty a väzbou na beta-1 adrenergické receptory prítomné na srdci zároveň zvýšiť tepovú frekvenciu i kontraktilitu myokardu. Pre tieto účinky sa higenamín stal obľúbenou súčasťou doplnkov výživy na chudnutie ako aj prostriedok na zvyšovanie športového výkonu. Doplnky s jeho obsahom sa legálne predávajú v Európe, USA i Kanade.

Štúdie na myšiach naznačujú, že higenamín má pozitívne účinky na srdce v prípade srdcového zlyhávania alebo infarktu myokardu. Tieto účinky ešte neboli potvrdené štúdiami na ľuďoch, a preto higenamín ako liečivo zatiaľ nie je schválený pre terapeutické použitie. Na zvieracích modeloch bola dokázaná aj antiagregačná a antitrombotická aktivita higenamínu prostredníctvom dráhy závislej od cAMP (cyklický adenosínmonofosfát), čím môže spomaliť zrážanie krvi. Užívanie higenamínu spolu s inými antitrombotikami alebo antiagreganciami môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku modrín a krvácania. Súčasné užívanie stimulantov (napr. pseudoefedrín) s higenamínom môže spôsobiť nervozitu i zvýšený tep.

Aj keď v súčasnosti neexistuje dostatok dôkazov na určenie bezpečnej a účinnej dávky higenamínu, komerčne dostupné doplnky na reguláciu telesnej hmotnosti s jeho obsahom obvykle obsahujú 20 - 40 mg, niektoré až 75 mg na odporúčané podanie alebo

dávku. V štúdiu z roku 2019 bolo na obsah higenamínu testovaných 24 doplnkov výživy, z ktorých väčšina bola určená na chudnutie. Množstvo higenamínu sa v týchto doplnkoch pohybovalo od stopových množstiev po $62 \pm 6,0$ mg na porciu. Ak používatelia dodržia odporúčané dávkovanie, môžu denne prijať až 110 ± 11 mg higenamínu za deň. Existujú však obavy týkajúce sa bezpečnosti týchto doplnkov, najmä potenciálne škodlivých účinkov higenamínu na srdce. Vo vyšších dávkach môže higenamín zvýšiť krvný tlak a spôsobiť nepravidelný srdcový rytmus či búšenie srdca. V pokusoch na ľuďoch bola pri intravenóznom podaní higenamínu hlásená dýchavičnosť, tachykardia, závraty, bolesti hlavy a napätie na hrudi.

Svetová antidopingová agentúra (WADA) zaradila higenamín do Zoznamu zakázaných látok, do skupiny S3. Beta-2 agonisty v roku 2017. Higenamín je na etiketách doplnkov výživy často označený ako „prírodný“ a môže byť uvedený aj pod inými názvami, ako napr.:

- Nandina domestica
- Demethylcoclaurine
- Norcoclaurine
- Tinospora crispa
- Aconitum japonicum
- Gnetum parvifolium
- Asarum heterotropoides

Higenamín a ďalšie zakázané látky sa našli v mnohých doplnkoch, ktoré ich vo svojom zložení neuvádzali. Užívanie akýchkoľvek doplnkov výživy je pre vrcholových športovcov v tomto smere riskantné. Doplnky môžu byť náhodne krížovo kontaminované inými látkami vyrábanými v rovnakom závode alebo môžu obsahovať zakázané látky, ktoré výrobca úmyselne pridáva, aby sa zabezpečilo, že používatelia dosiahnu očakávané výsledky. Ak sa predsa rozhodnete pre doplnky výživy aj napriek riziku, zvážte použitie doplnku, ktorý bol na prítomnosť zakázaných látok testovaný nezávislou auditorskou spoločnosťou. Aj napriek testovaniu sa môžu výrobné procesy a obsah doplnkov líšiť v závislosti od šarže, a teda prítomnosť zakázaných látok nie je vylúčená. Trh s doplnkami výživy je do značnej miery neregulovaný, no neúmyselná alebo nedbanlivá konzumácia kontaminovaných doplnkov nezbavuje športovca zodpovednosti.

Higenamín patrí k špecifikovaným látkam, čo znamená, že na základe hodnoverného vysvetlenia športovca existuje v prípade pozitívneho testu možnosť skrátenia maximálnej dĺžky trestu (4 roky). Odkedy je higenamín na zozname zakázaných látok, bolo zistených viacero prípadov dopingovania nielen vo svete, ale aj na Slovensku. V roku 2018 bol higenamín prítomný celosvetovo v 42 vzorkách športovcov, čo tvorí 26 % v rámci skupiny beta-2 agonistov. Napr. vo februári 2019 dostal česko-poľský hokejový útočník Lukasz Bartak pozatavenie činnosti na 18 mesiacov po tom, čo bol v jeho vzorke moču prítomný higenamín.